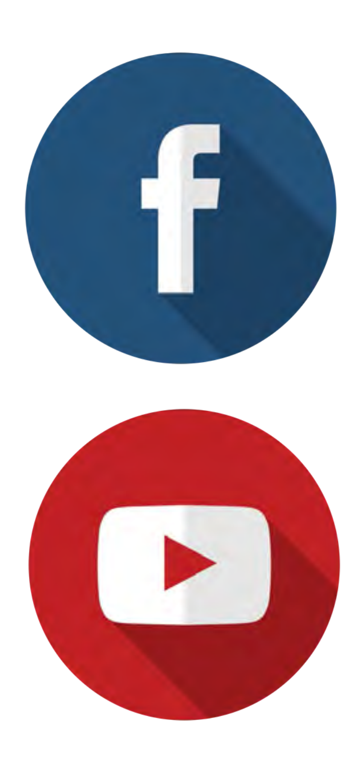
In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful







LES ÉTATS D'HYPERSENSIBILITÉ

Pr M.C.ABBADI

I- GENERALITES

I- GENERALITES

I.1. Les états d'hypersensibilité : Historique

Immunité → concept fort ancien :

- 1000 ans avant l'ère chrétienne, les chinois → **variolisation.**
- Jenner (1799) : utilisation du ***cowpox*** pour la protection contre la variole.
- Deuxième moitié du 19ème siècle → 3 découvertes importantes :
  - Pasteur : découverte des agents infectieux → **vaccination.**
  - Metchnikoff → **bases de l'immunité cellulaire.**
  - Behring et Kitasato → **sérothérapie.**

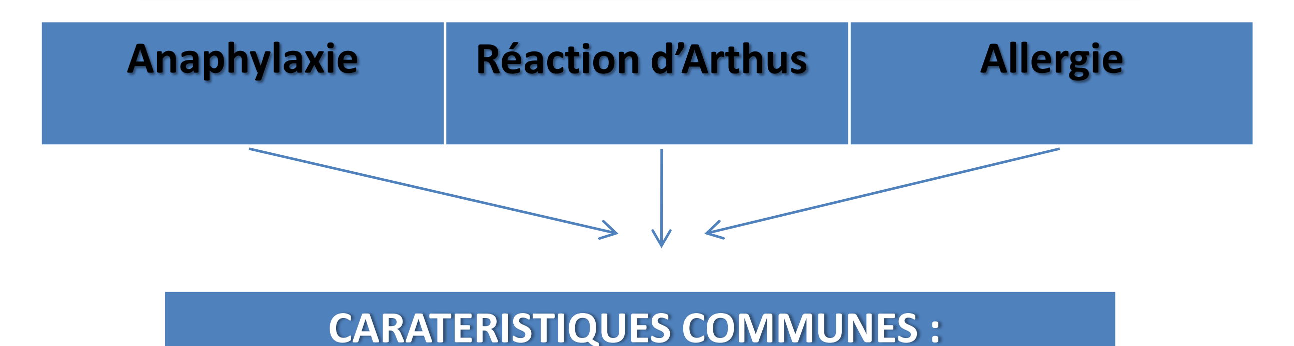
DOGME → IMMUNITE = PROTECTION

Trois faits expérimentaux , au début du 20ème siècle ont mis en évidence des manifestations jusqu'alors inconnues :

- Richet et Portier (1902) : découverte chez le chien d'un phénomène paradoxal contraire à l'immunité protectrice → **Anaphylaxie comportant deux phases :**
  - Une phase sensibilisante
  - Une phase déchainante.
- Maurice Arthus (1903) : description d'un phénomène paradoxal chez le lapin immunisé, différent de l'anaphylaxie → **Réaction d'Arthus.**
- Clemens Von Pirquet (1906) : un individu immunisé par une substance réagit différemment lors de la réintroduction de cet Ag → **Allergie.**

I- GENERALITES

I.2. Les états d'hypersensibilité : Caractéristiques



- Réactivité de l'organisme vis à vis de l'Ag sensibilisant (allergène).
- Peuvent donner lieu à des désordres physiopathologiques suite aux réactions inflammatoires provoquées par l'Ag .
- L'ensemble de ces Types de réactions sont dénommés **ETATS D' HYPERSENSIBILITE.**

La prévalence des maladies allergiques est en augmentation constante → véritable problème de Santé Publique.

I- GENERALITES

I.3- Les états d’hypersensibilité : Terminologie; Définitions

Selon l’EAACI *(2004)

- **Hypersensibilité :**

  Ensemble des symptômes ou des signes cliniques reproductibles objectivement, initiés par une exposition à un stimulus défini, à une dose tolérée par des sujets normaux.

- **Allergie :**

  Réaction d’hypersensibilité initiée par des mécanismes immunologiques à médiation humorale ou cellulaire.

- **Atopie :**

  Tendance personnelle ou familiale à produire des anticorps IgE en réponse à de faibles doses d’allergènes (généralement des protéines), et à développer des symptômes typiques, comme l’asthme, l’eczéma, ou la dermatite.

EAACI * : European Academy of Allergy and Clinical Immunology

I- GENERALITES

I.3- Les états d'hypersensibilité : Terminologie; Définitions

Hypersensibilité

Ensemble des signes reproductibles , initié par l'exposition à un stimulus défini , à des doses tolérées par un sujet normal

Allergie

Réaction d'hypersensibilité initiée par des mécanismes immunologiques humoraux ou cellulaires

Atopie

Tendance personnelle ou familiale à produire des IgE en réponse à de faibles doses d'allergène

I- GENERALITES

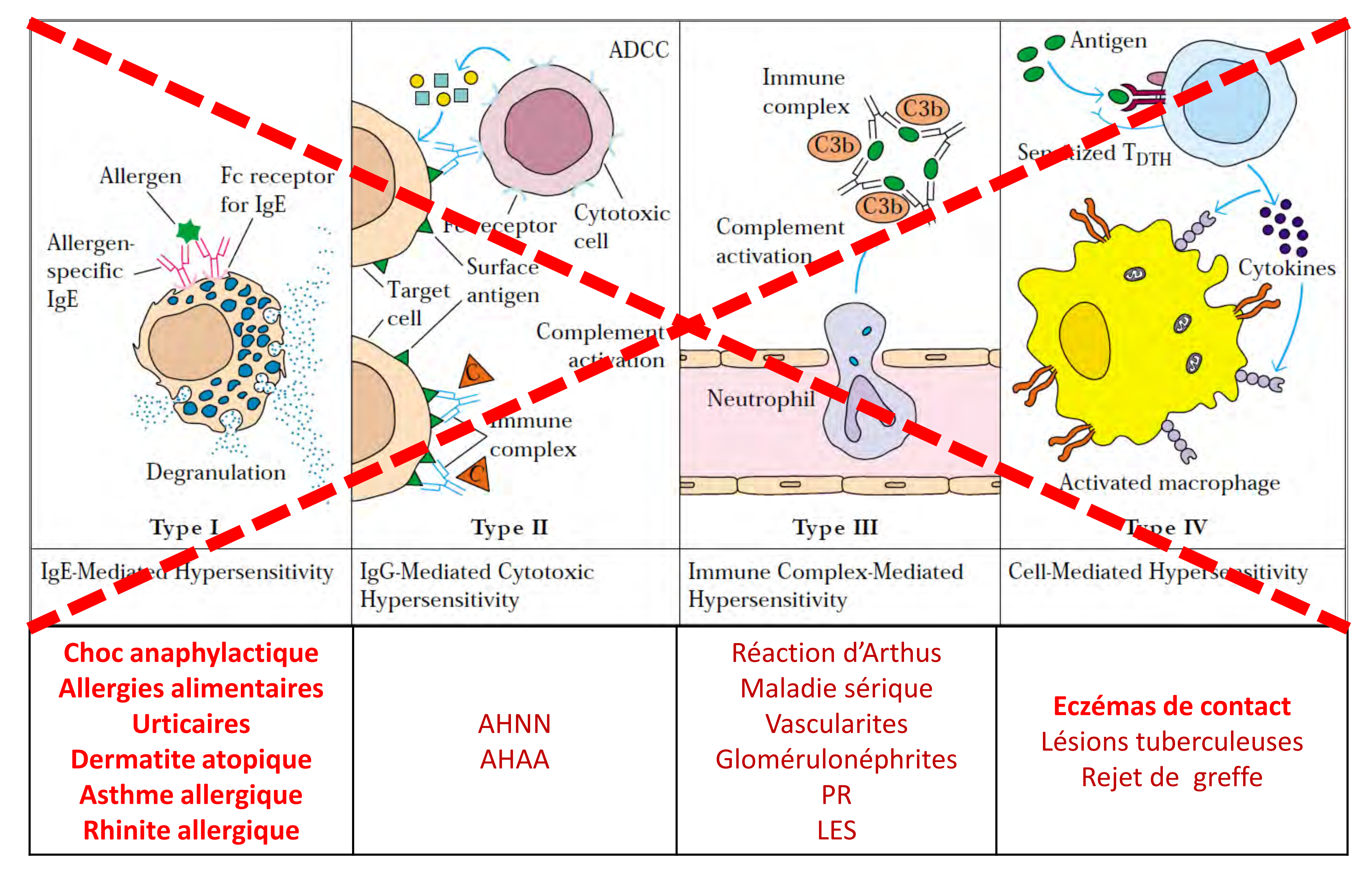
I.4- Les états d'hypersensibilité : Classifications

Classification de Gell et Coombs (1951) : → 4 types fondamentaux (I, II, III, IV) qui peuvent être isolés ou associés :

- les 3 premiers sont dûs à des anticorps,
- le 4ème, appelé hypersensibilité retardée, est à médiation cellulaire et correspond au terme d'allergie de Von Pirquet.

Type I (anaphylactique)	**Type II (cytotoxique)**
Les mastocytes fixent les IgE par le récepteur RFc ε. En présence d'antigène, un pontage s'établit entre les IgE, déclenchant la dégranulation et la libération d'amines vaso-actives provoquant anaphylaxie, bronchospasme et oedème.	Des anticorps sont dirigés contre des antigènes portés par des cellules d'un individu. Il peut en résulter un phénomène de cytotoxicité par les cellules K ou une lyse dépendant du complément.
Type III (à complexes immuns)	**Type IV (à médiation cellulaire)**
Des complexes immuns se déposent dans les tissus. Le complément est activé et les polynucléaires, attirés à proximité des dépôts, provoquent des lésions locales.	Lors d'un second contact avec l'antigène, des cellules T sensibilisées libèrent des lymphokines. Celles-ci induisent une réaction inflammatoire, activent des macrophages qui libèrent des médiateurs.

Classification de **Gell** et **Coombs**

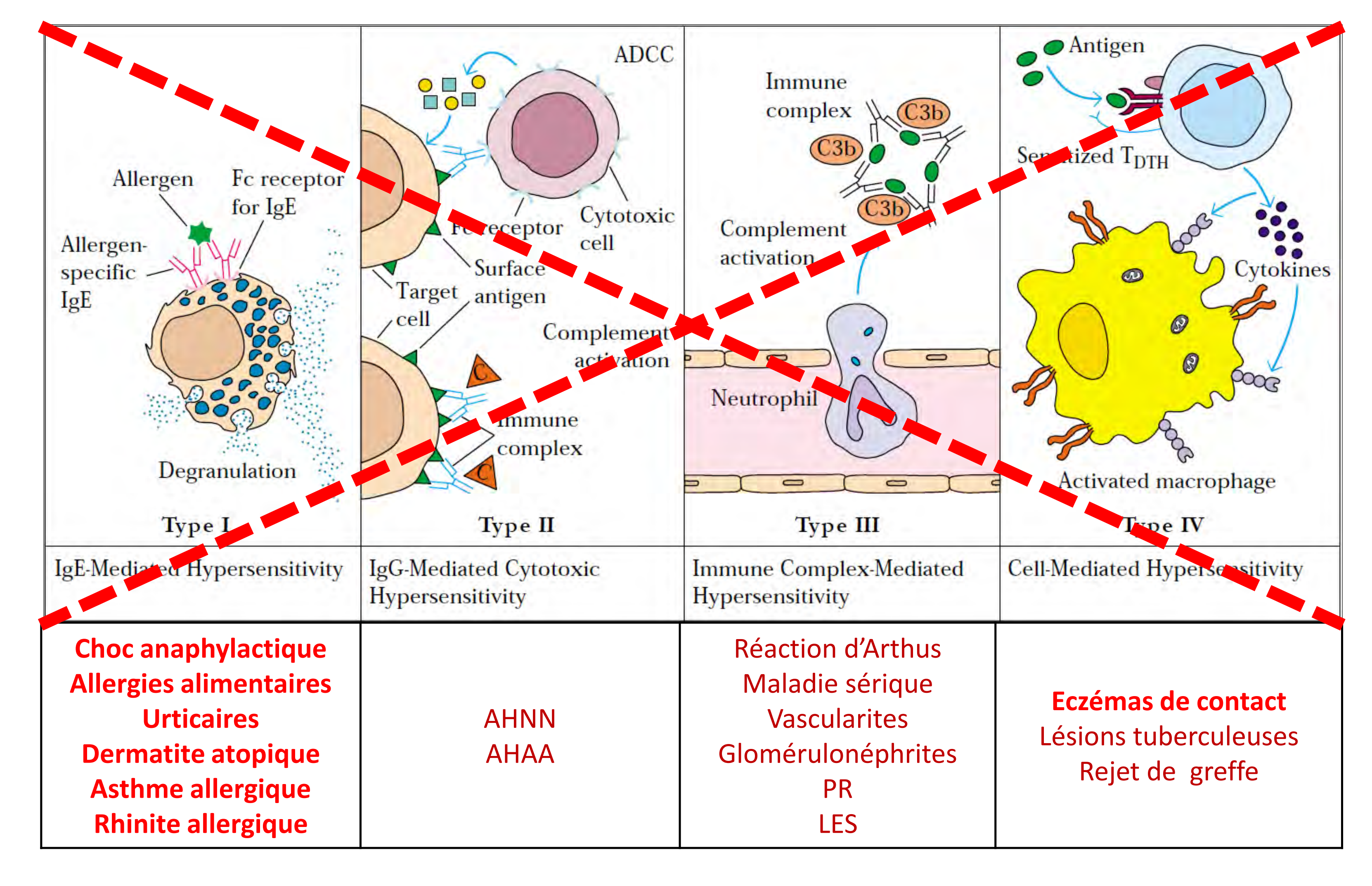


Choc anaphylactique **Allergies alimentaires** **Urticaires** **Dermatite atopique** **Asthme allergique** **Rhinite allergique**	AHNN AHAA	Réaction d'Arthus Maladie sérique Vascularites Glomérulonéphrites PR LES	**Eczémas de contact** Lésions tuberculeuses Rejet de greffe

LA REVUE DU PRATICIEN 2003, 53

I- GENERALITES

I.4- Les états d'hypersensibilité : Classifications



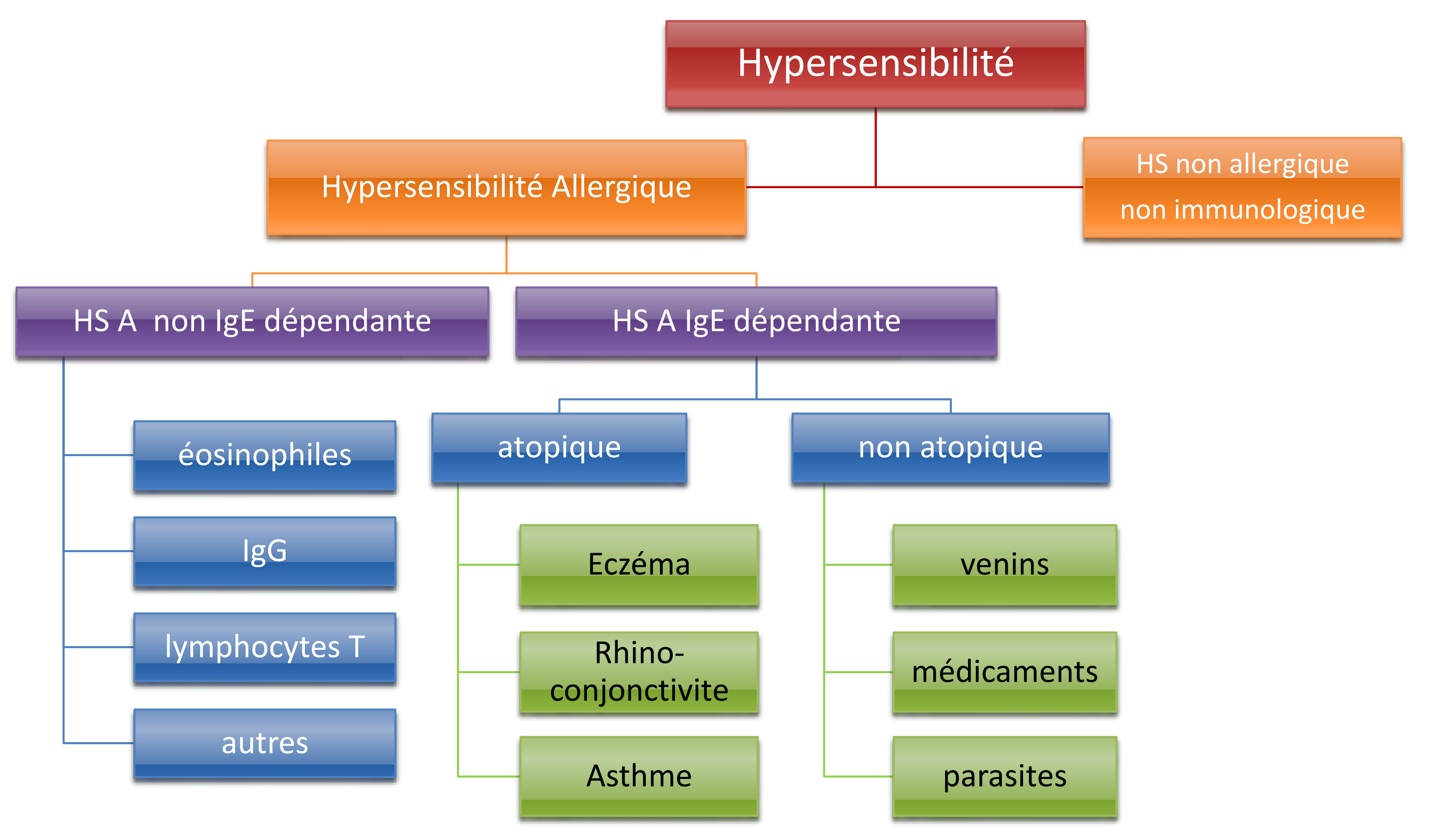
Choc anaphylactique **Allergies alimentaires** **Urticaires** **Dermatite atopique** **Asthme allergique** **Rhinite allergique**	AHNN AHAA	Réaction d'Arthus Maladie sérique Vascularites Glomérulonéphrites PR LES	**Eczémas de contact** Lésions tuberculeuses Rejet de greffe

LA REVUE DU PRATICIEN 2003, 53

I- GENERALITES

I.4- Les états d'hypersensibilité : Classifications

Nouvelle Classification de l'EAACI (2004) : → Schéma de l'ombrelle



EAACI * : European Academy of Allergy and Clinical Immunology

I- GENERALITES

I.5- Les états d'hypersensibilité non immunologiques

Il est intéressant de souligner que l'activation et la dégranulation des mastocytes et des basophiles peut s'observer **indépendamment des IgE** sous l'effet de divers stimuli physiques, chimiques ou autres :

1- Médiateurs endogènes:
Kinines : bradykinine
Tachykinines : substance P, neurokinine A

2- Phospholipases:
Venins

3- Médicaments ou substances chimiques:
Morphine, Codéine
Tubocurarine
Polymyxine

4- Facteurs physiques:
Rayonnements ultraviolets
Froid–chaud
Pression

5- Aliments à l'origine d'intoxications par l'histamine :
Poissons : thon, (Thunnus thynnus), germon (Thunnus alalunga), bonite à ventre rayé (Katsuwonus pelamis).

II- LES ETATS D'HYPERSENSIBILITE IgE-DEPENDANTES

I- INTRODUCTION

- Les états d'hypersensibilité IgE dépendantes, ou réactions anaphylactiques , sont définies comme étant " **des états d'hypersensibilité résultant de la réintroduction dans un organisme déjà sensibilisé d'un antigène appelé allergène** ". Les allergènes sont des substances variées, en général d'origine étrangère, dont les plus connues sont les protéines d'origine animale ou végétale.

- **C**hez l'Homme, les manifestations cliniques regroupent :
  - ***La réaction anaphylactique généralisée*** qui peut aller jusqu'au choc anaphylactique, (aliments, médicaments, venins d'hyménoptères).
  - ***Tous les phénomènes atopiques*** qui sont des réactions anaphylactiques locales qui se manifestent dans les zones de contact entre le milieu intérieur et l'environnement :
    - **La peau → Dermatite atopique, Eczéma de contact, Urticaire**.
    - **Le nez et l'arbre respiratoire → Asthme, Rhinite, Sinusite**.
    - **Les yeux → Conjonctivite**.
    - **Le tube digestif → Allergie alimentaire**.

I- INTRODUCTION

Maladies allergiques ⇔ **maladies complexes multifactorielles** faisant intervenir des facteurs génétiques, des facteurs environnementaux et un déficit de tolérance périphérique :

Facteurs génétiques :

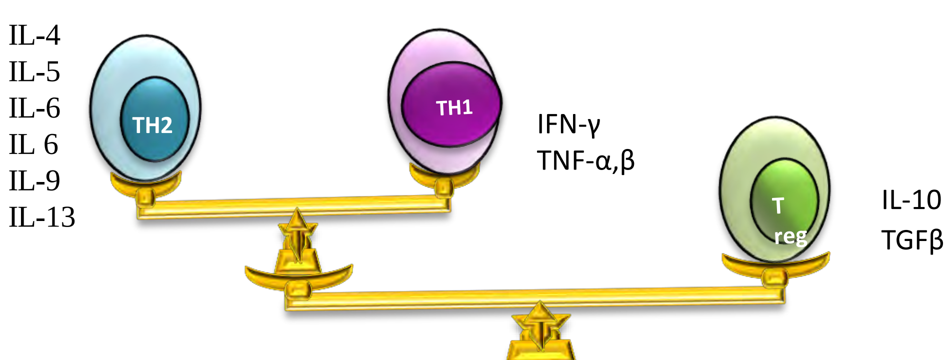
- Le risque pour un enfant de développer une maladie atopique → 40 % à 60 % si ses deux parents sont atopiques.
- Mutations au niveau de loci sur 5q lié à une région qui code pour plusieurs cytokines (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13,….) et de loci sur 11q lié à une région qui code pour la chaîne β du récepteur de haute affinité pour les IgE.

Facteurs environnementaux :

- Rôle protecteur de l'allaitement maternel.
- Pollution (diesel) : les particules de diesel → puissantes inductrices des réponses de type Th2 et de production d'IL-4.
- Hypothèse hygiéniste.

Déficit de tolérance périphérique :

- Défaut des LT régulateurs.



II- MÉCANISME IMMUNOPATHOLOGIQUE

La réaction allergique IgE dépendante se déroule en deux phases :

1. **Phase de sensibilisation** résultant du 1er contact avec l'allergène. Cette 1ère étape n'est associée à aucune manifestation clinique.

2. **Phase effectrice** qui intervient lors d'un contact ultérieur avec l'allergène auquel le patient est sensibilisé et qui se déroule en deux temps :

   - ***Phase précoce :*** on note une réaction immédiate dans les 20 à 30 minutes suivant le 2ème contact avec l'allergène.

   - ***Phase tardive :*** elle suit souvent la réaction immédiate, culminant entre la 4ème et la 8ème heure après le contact avec l'allergène et pouvant durer plusieurs heures.

.

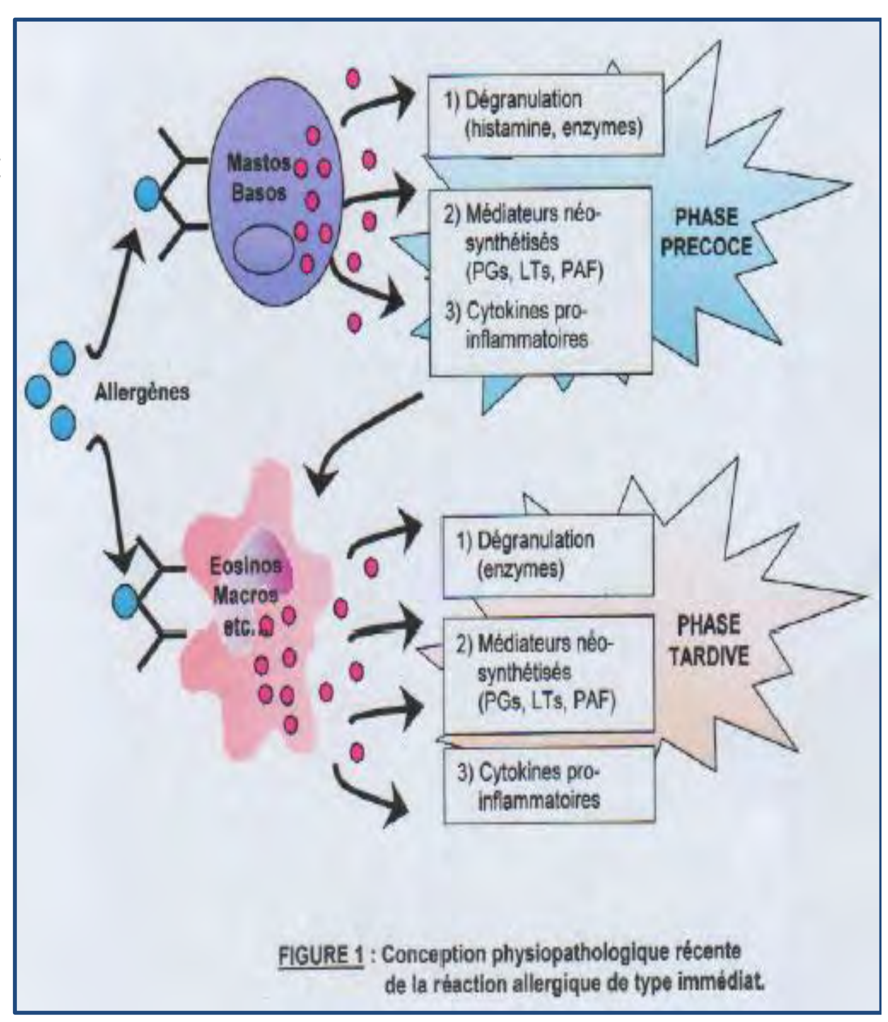
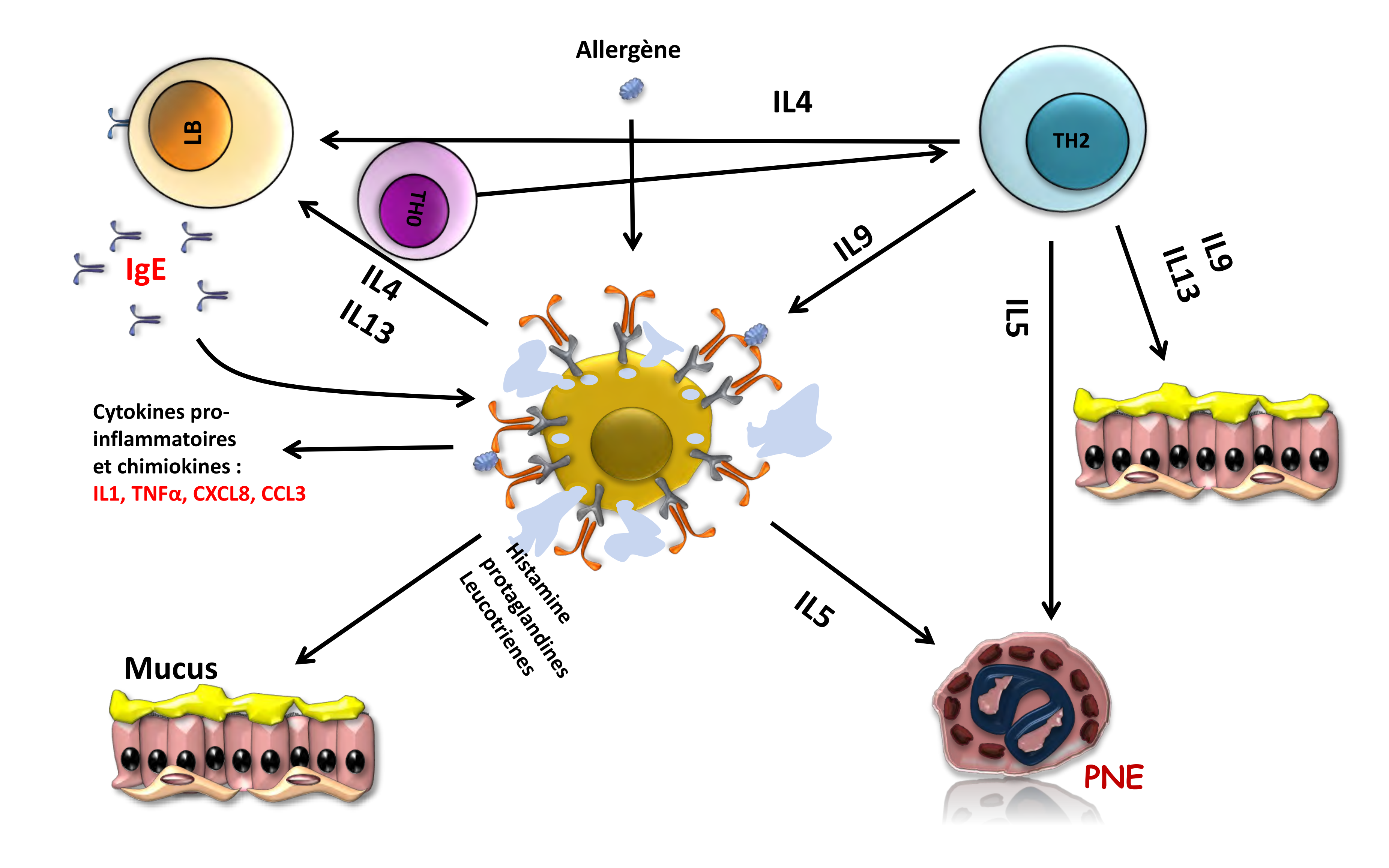


FIGURE 1 : Conception physiopathologique récente de la réaction allergique de type immédiat.

A. Jameta, K. Botturib, B. Diquetc, M. Mollimardc. Histamine : le rôle du médiateur. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 2006 ; 474–479.

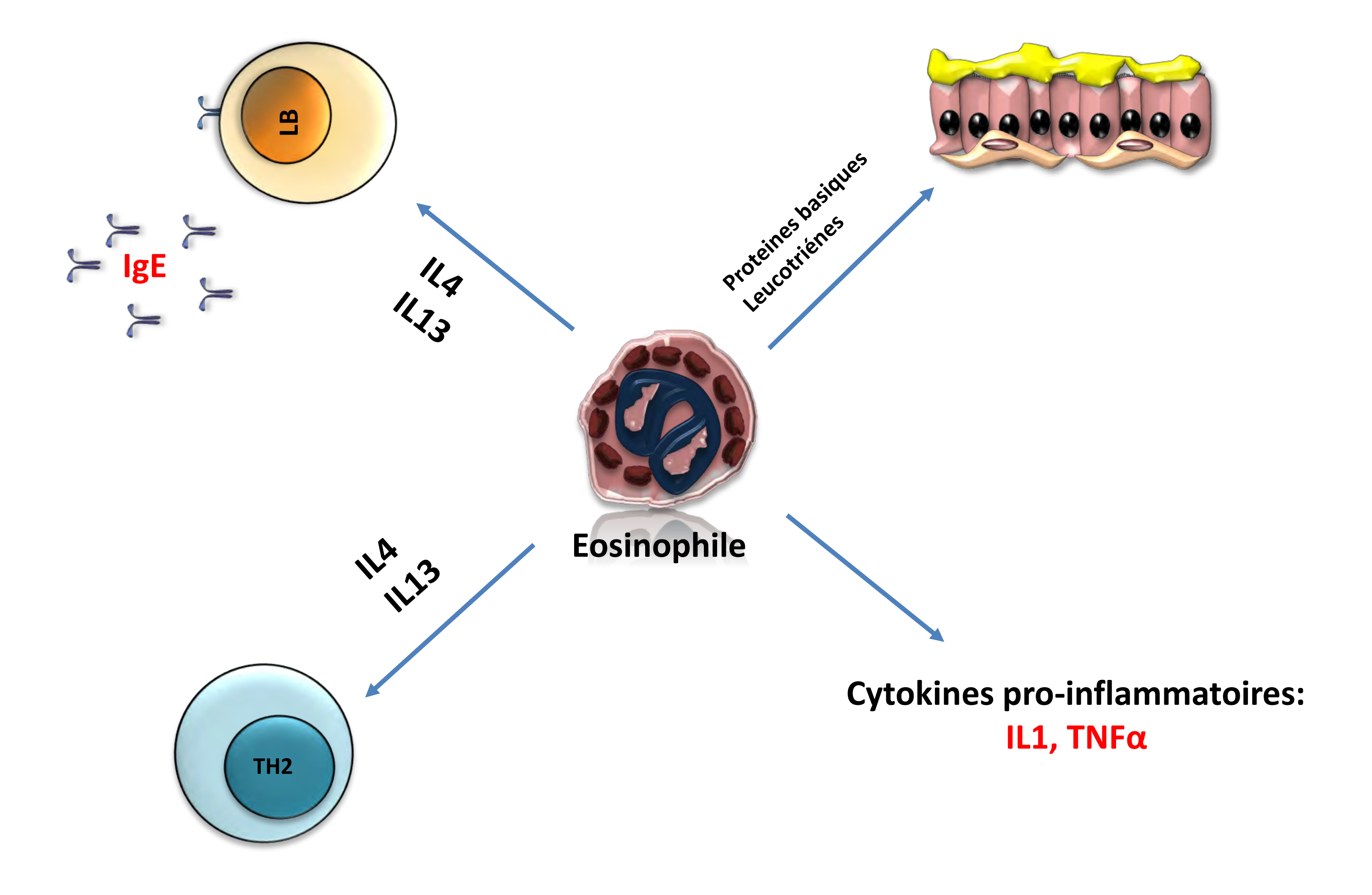
II- MÉCANISME IMMUNOPATHOLOGIQUE

II.1- PHASE EFFECTRICE : PHASE PRÉCOCE



II- MÉCANISME IMMUNOPATHOLOGIQUE

II.2- PHASE EFFECTRICE : PHASE TARDIVE



I LES ACTEURS DE LA REACTIOI Ig DEPENDANTE

III.1 LES ALLERGENES

Ils sont classés en groupes selon l'une des quatre voies d'entrée dans l'organisme : inhalation, ingestion, injection ou contact.

Groupe I : PNEUMALLERGENES (Inhalation)

- ***Acariens :*** Dermatophagoides Pteronyssinus, D. farinae, Euroglyphus maynei,…
- ***Pollens :*** Olivier, Graminées (*Dactyle, Phléole, Ivraie, Flouve, paturin…)*
- ***Moisissures :*** Alternaria, Cladosporium,etc...
- ***Blattes :*** Blattella germanica, B.periplaneta, B. orientalis,….
- ***Phanères d'animaux :*** Poils de Chien, Salive de chat, etc…

Groupe II : TROPHALLERGENES (Ingestion)

Œufs, Crustacées, arachide, Fruits (fraises, pomme, avocat..), Lait, Colorants,etc...

Groupe III : ALLERGNESZ INJECTABLES

- ***Venins :*** Guêpe, Abeille, Frelon, Moustiques, etc...
- ***Médicaments***

Groupe IV: DERMALLERGENES (Contact)

Cosmétiques, Métaux **,** Produits chimiques, etc...

REMARQUE : Certains allergènes peuvent pénétrer par différentes voies: médicaments, latex…

I LES ACTEURS DE LA REACTIOI IgI DEPENDANTE

III.1 LES ALLERGENES

- Les techniques modernes d'analyse immunochimique (immunoélectrophorèse bidimensionnelle, isoélectrofocalisation, SDS immuno-empreinte, CRIE) ont permis :
  - D'identifier les fractions allergéniques présentes dans les extraits allergéniques.
  - De classer celles-ci en **allergènes majeurs** et en **allergènes mineurs** en fonction de la fréquence avec laquelle ils sont allergisants (synthèse d'IgE) chez les sujets sensibles à l'allergène correspondant :
    - **Les allergènes majeurs** sont définis comme étant les fractions qui sont allergéniques chez 50% au moins des malades.
    - **Les allergènes mineurs** correspondent aux fractions allergéniques chez moins de 50% des malades.
- En outre, il y a une très grande fréquence de **réactions croisées** en allergie et qui sont dues à la présence d'épitopes communs au sein d'une même famille ou de différentes familles d'allergènes.

I LES ACTEURS DE LA REACTIOI IgI DEPENDANTE

III.1 LES ALLERGENES

- Parmi les pneumallergènes, il faut retenir **la poussière de maison (PM)** qui est responsable de près de **50% des manifestations d'allergie respiratoire** (rhinite et asthme) à symptomatologie per-annuelle.

- Les composants majeurs de la PM sont, par ordre décroissant :
  - **Les acariens** dont le nombre moyen est de 1000 à 4000 éléments par gramme de PM, et qui sont responsables par leurs déjections de l'allergénicité dans la moitié à 2/3 des cas.
  - **Les poils et squames d'animaux** (chat, chien, cheval, bovins, hamster, souris…) constituent des fractions allergéniques importantes de la PM surtout dans les maisons abritant des animaux domestiques.
  - **Les moisissures, algues microscopiques, débris végétaux et antigènes bactériens** (responsables de la teneur en endotoxine de la PM).

ACARIENS

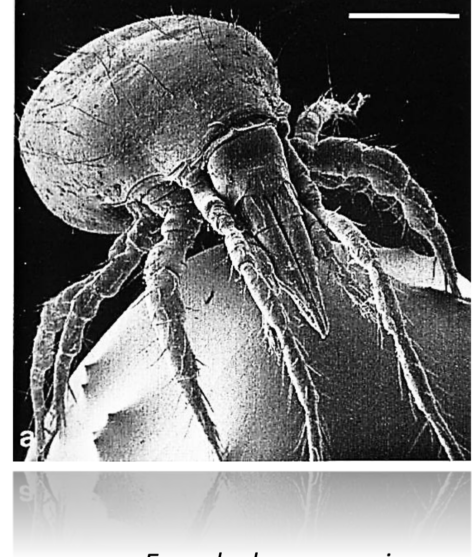
- Parmi les espèces existantes, 3 seulement ont une importance pratique et intéressent l'allergologue, leur niche écologique étant la poussière de maison :



Dermatophagoïdes pteronyssinus



Dermatophagoïdes farinae



Euroglyphus maynei

- L'analyse des extraits d'acariens a permis d'identifier :
  - ♦ Pour *D. pteronyssinus*, 2 allergènes majeurs : Dp7 et Dp4,
  - ♦ Pour *D. farinae*, 2 allergènes majeurs également : Df11 et Df6.

ACARIENS

Cycle de vie et reproduction :

- La durée de vie des acariens est variable (8 et 13 semaines en moyenne) .
- Durant la vie de l'acarien, l'accouplement a lieu une ou 2 fois et aboutit à la ponte de 20 à 40 œufs.
- Ces œufs éclosent au bout de six jours et donnent des larves mobiles qui deviennent adultes en 25 jours.

Conditions les plus favorables pour leur développement :

- Degré hygrométrique de 80%
- Température comprise entre +20 et +30°C. C'est pourquoi, le cycle de développement de ces acariens suit fidèlement l'hygrométrie ambiante :
  - En milieu tempéré, leur développement est maximum fin été/début automne (période chaude et orageuse)
  - Il diminue en hiver (le chauffage desséchant l'atmosphère).
  - Le climat froid et sec n'est pas favorable à leur développement et leur nombre décroit de façon importante avec l'altitude jusqu'à disparaitre au-delà de 1500 m.

BLATTES

Parmi les espèces existantes, 3 seulement ont une importance pratique et intéressent l'allergologue, leur niche écologique étant la poussière de maison :



Blattella germanica L (BG)



Periplaneta americana L (PA)



Blattella orientalis L(BO)

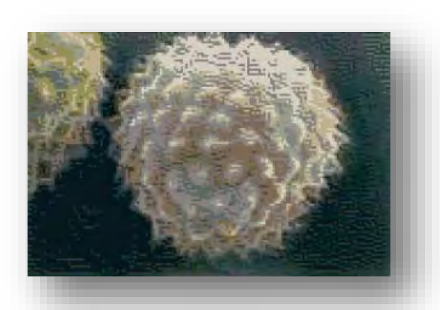
Différentes études (PLAT-MILLS) ont mis en évidence les allergènes majeurs :

- La mise en évidence d'IgE anti-Bla gl, 2, 4 et 5 permet d'identifier 95 % des cas de sensibilisation à *Blattella germanica*.
- L'allergène majeur de *Periplaneta americana* (Per a l) est reconnu par 100% de sujets atopiques sensibilisés aux blattes.

I LES ACTEURS DE LA REACTIOI Igl DEPENDANTE

III.1 LES ALLERGENES

POLLENS



- 2 types de pollens : anémophiles (vent) et entomophiles (insectes)
- L'allergie pollinique est le prototype de l'allergie saisonnière, car la pollinisation d'une espèce est généralement limitée dans le temps.
- En Algérie, les espèces qui pollinisent le plus sont l'olivier, le pin, le cyprès, le chénopode, le plantain, la pariétaire et les graminées.

INSECTES PIQUEURS





Guêpes :genres poliste et vespula



Abeilles : apis mellifera

ALLERGENES VEGETAUX : EXEMPLE DU LATEX





- Dérivé de la sève de l'arbre caoutchouc *(Hevea brasiliensis)*
- Utilisé dans plus de quarante mille produits industriels ou médicaux → gants en latex
- C'est à la fois un pneumallergène et un dermallergène.

I LES ACTEURS DE LA REACTIOI Ig DEPENDANTE

III.2- LES IgE ET LEURS RECEPTEURS

- **Dernière classe d'Ig à être découverte (ISHIZAKA-1966)**

- **Propriétés physicochimiques :**

  ♦ Constituées, comme les autres Ig, de deux chaines légères (κ ou λ) et de deux chaînes lourdes **ε**. Les chaînes ε possèdent, comme les chaînes μ, **cinq domaines** dont un variable.

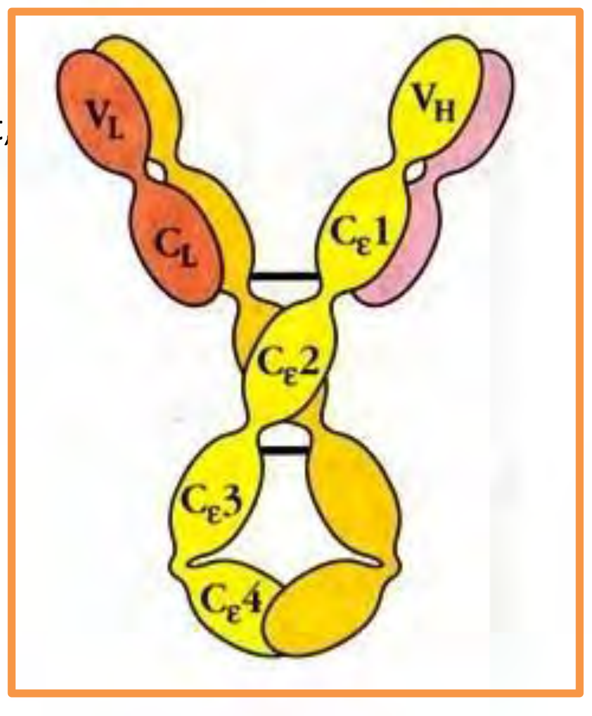
  ♦ PM : 190.000.

  ♦ Constante de sédimentation :

  ♦ Teneur en glucides : 12 %

  ♦ Concentration très faible **(3 mg/l en moyenne chez l'adulte).**

  ♦ Demie vie très courte → **IgE seriques 2 à 4 J**
  IgE fixées : plusieurs mois



- **Fonctions biologiques :**

  ♦ Ne fixent pas le complément par la voie classique.

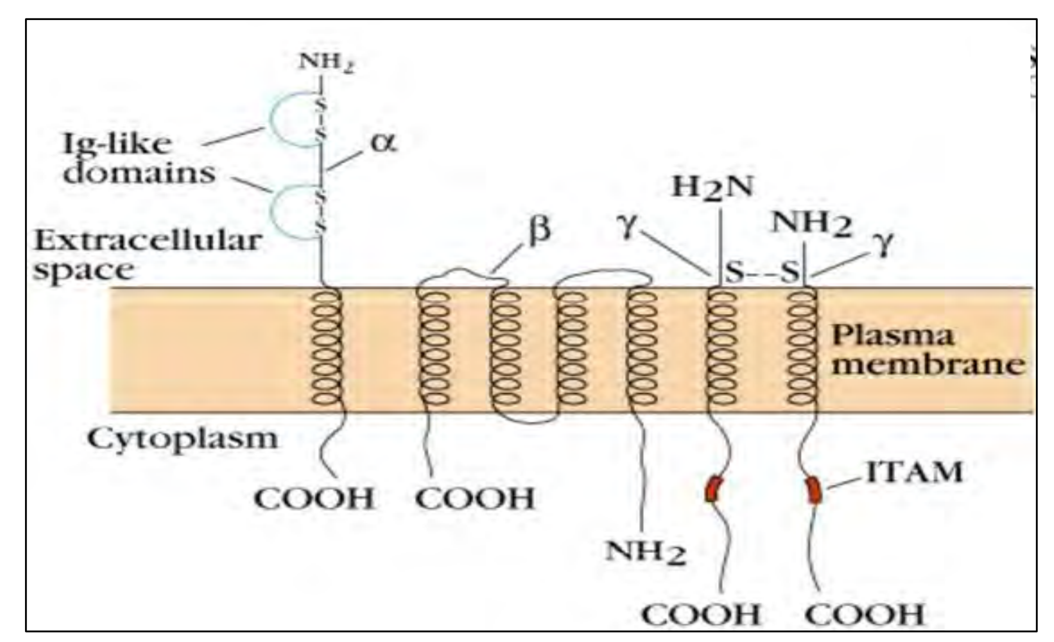
  ♦ Ne traversent pas la barrière placentaire.

  ♦ La propriété biologique la plus importante des IgE est leur capacité de se fixer sur les tissus de la même espèce. On dit qu'elles sont **homocytotropes.** Cette particularité explique **le rôle des IgE dans les manifestations allergiques**

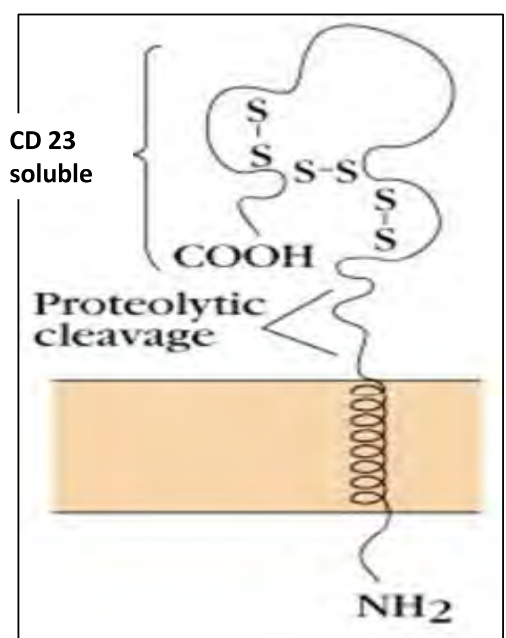
Deux types de récepteurs :

Le Fcε RI ou récepteur de forte affinité pour les IgE : tétramérique composé d'une chaîne α, d'une chaîne ß et de (02) chaînes γ liées par un pont disulfure(S-S) et qui est exprimé par les mastocytes et basophiles. **La chaîne α constitue le domaine de reconnaissance qui se lie à l'IgE. Quant aux chaînes ß et γ , elles permettent la transduction du signal via des motifs Tyrosine Kinase intra-cytoplasmiques.**

Le Fcε RII (CD23) : récepteur de faible affinité pour les IgE ; c'est une glycoprotéine de 45 KD exprimée par les éosinophiles, les LB et les macrophages . La partie extracellulaire constitue le CD 23 soluble.



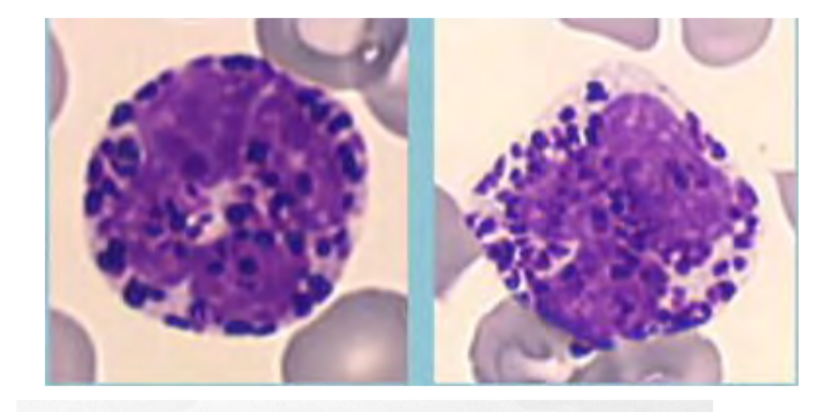
Récepteur de haute affinité (Mastocytes, Basophiles)



Récepteur de faible affinité (Eosinophiles, LB, macrophages)

III.3- LES CELLULES EFFECTRICES DE L'ALLERGIE

A- Polynucléaire basophile

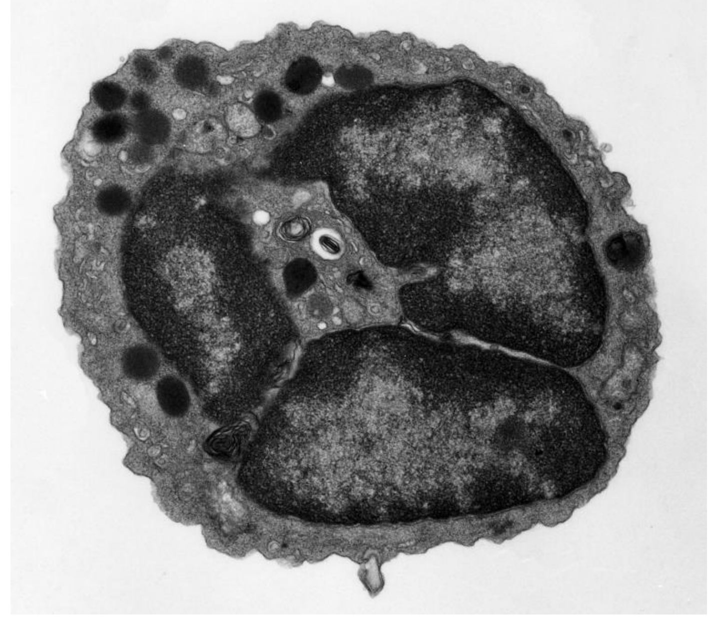


Morphologie :

- Diamètre : 13 à 15 µm
- Noyau : aspect en trèfle, souvent masqué par de grosses granulations.
- Cytoplasme : grosses granulations nombreuses et irrégulières **basophiles** (bleu-violet).

Distribution : 0,5 à 1% des leucocytes sanguins

Demi-vie : 2, 5 jours environ



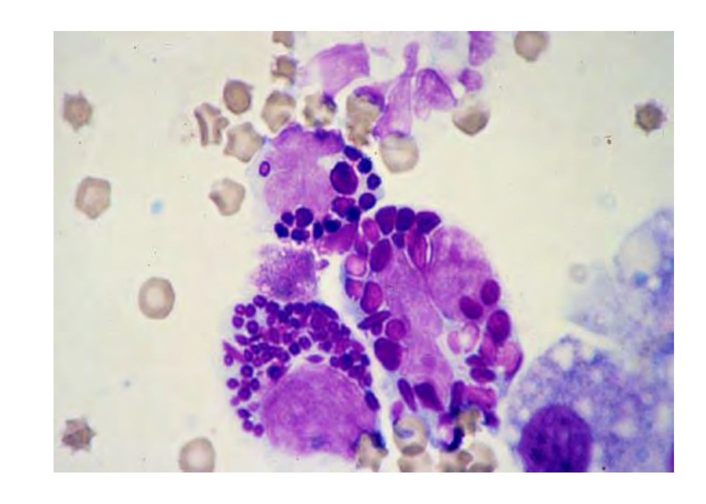
Récepteurs exprimés sur le Basophile :

- Récepteurs des immunoglobulines : FcεRI, FcγRII
- Récepteurs des Fractions du complément : C3aR, C5aR
- Récepteurs des cytokines :IL3R, IL5R, GM-CSF –R
- Molécules d'adhésion : CD11b/CD18, CD11c/CD18
- Récepteurs des chimiokines :CCR1,CCR2, CCR3, CCR4
- Autres : CD40L Ligand (CD154)

I LES ACTEURS DE LA REACTIOI Ig DEPENDANTE

III.3- LES CELLULES EFFECTRICES DE L'ALLERGIE

B- Mastocyte



Morphologie :

- Cellule arrondie d'environ 20µm de diamètre
- Noyau arrondi central et volumineux.
- Cytoplasme : présence de très nombreuses granules (Ø=0,2mm)

Demi-vie : assez longue (10 mois chez le rat)

Sous populations des mastocytes ; localisation :

Mastocyte	Muqueux	Séreux
Localisation	muqueuse	Peau, sous-muqueuse
Thymo-dépendance	Thymo-dépendant	Thymo-indépendant
granules	Peu nombreux	Nombreux
Histamine(pg/cellule)	0,5 à 2	3 à 15
Protéases neutres	Tryptase	Tryptase chymase Carboxypeptidase
Sécrétions	Histamine, chondroitine sulfate A et E,PGD2, LTC4	Histamine,héparine ,Chondroitine sulfate A et E, cathepsine G, PGD2, LTC4,LTD4 PAF

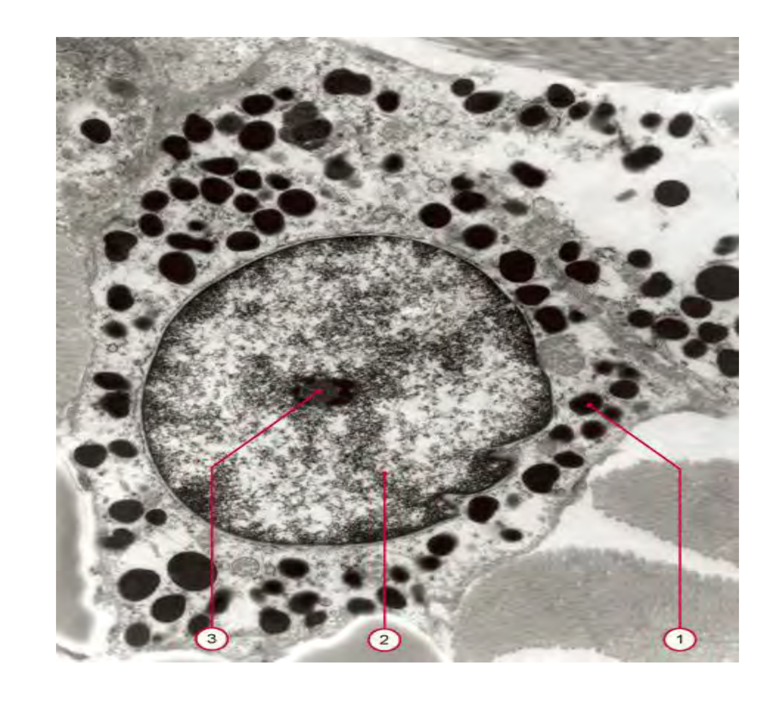
III.3- LES CELLULES EFFECTRICES DE L'ALLERGIE

B- Mastocyte



Récepteurs exprimés sur le mastocyte :

- Récepteurs des immunoglobulines : FcεRI, FcγRII.
- Récepteurs des Fractions du complément : C3aR, C5aR.
- Récepteurs des cytokines : IL3R, IL4R,IL5R, IL9R,IL10R, GM-CSF-R,IFNγ-R.
- Molécules d'adhésion : VLA-4 , ICAM-1, LFA-3.
- Récepteurs des chimiokines : CCR3, CCR5, CXCR2, CXCR4, NGF(Nerve growth factor).
- Autres : CD40L, Ligand (CD154)



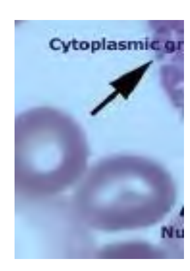
I LES ACTEURS DE LA REACTIOI IgI DEPENDANTE

III.3- LES CELLULES EFFECTRICES DE L'ALLERGIE

C- Polynucléaire eosinophile

Morphologie :

- Diamètre : 12 à 15 µm
- Noyau : en bi sac formé de deux lobes liés par un fil de chromatine.
- Cytoplasme : gros granules occupant environ 1/5 du volume cytoplasmique et qui ont une affinité tinctoriale pour les colorants acides à base d'aniline tel que **l'éosine :** elles apparaissent teintées en orange en microscopie optique.





Distribution : 0,5 à 1% des leucocytes sanguins



Récepteurs exprimés :

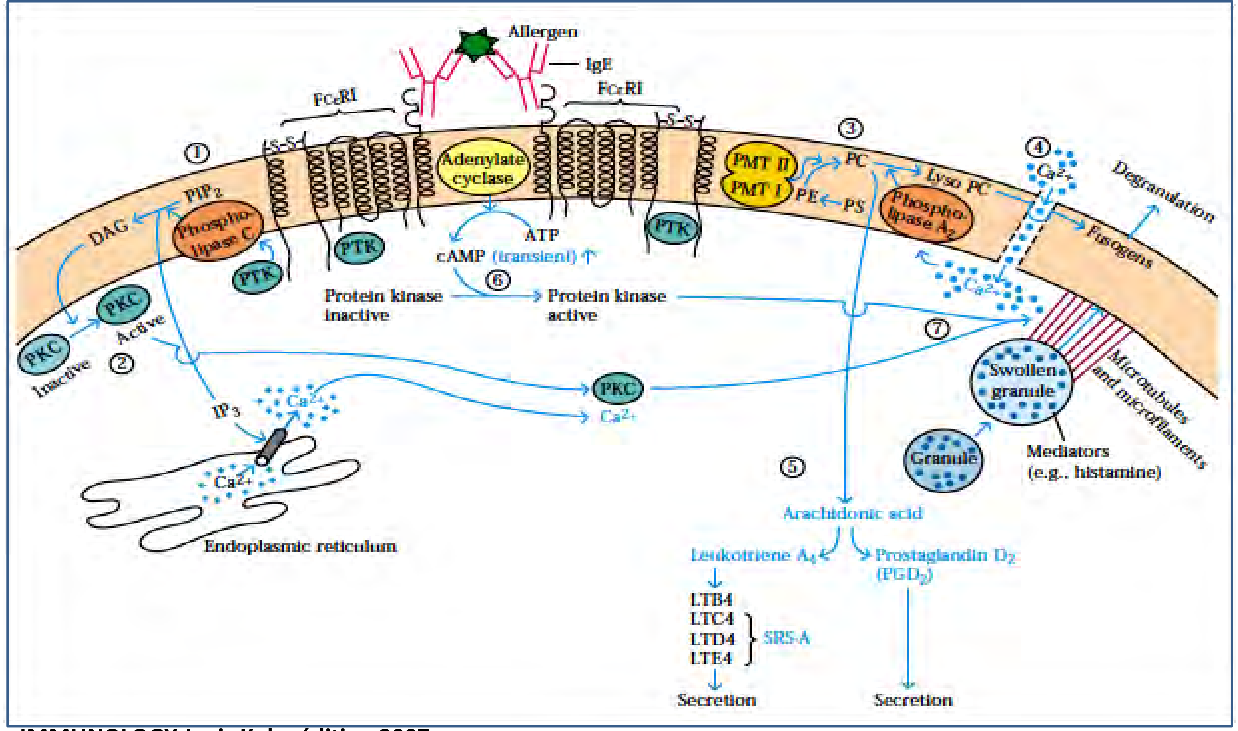
- Récepteurs des immunoglobulines : FcγRI, FcγRII et FcγIII induit par IFNγ FcεRI, FcεRII,
- Récepteurs des Fractions du complément : RC1qR,CR1R,C3aR,C5aR,C5aR
- Récepteurs des cytokines : IL3R,IL5R, GM-CSF-R, TNFα-R
- Molécules d'adhésion : VLA-4 , ICAM-1, LFA-3
- Récepteurs des chimiokines : CCR31, CCR3, surtout CCR5 (eotaxine), CXCR1 NGF(Nerve growth factor)
- Autres : récepteurs pour PGE, LTB4. PAF, Glucocorticoïdes, histamine



IV- LES MEDIATEURS DE L'ALLERGIE

L'activation **IgE dépendante** des mastocytes et des basophiles a lieu lorsque un allergène (au moins bivalent) établit des liaisons croisées (pontage) entre les IgE fixés sur leur récepteurs membranaires (FcεRI). Elle aboutit à la mise en route de voies métaboliques intracellulaires conduisant à la libération de deux types de médiateurs :

- **Médiateurs « préformés »** : déjà stockés à l'intérieur de la cellule et libérés suite à l'extrusion des granulations intra-cytoplasmiques.
- **Médiateurs « néoformés »** : qui n'apparaissent et ne sont libérés qu'au moment de l'activation.



IMMUNOLOGY Janis Kuby édition 2007

IV- MEDIATEURS DE L'ALLERGIE

IV.1- Médiateurs préformés

Médiateur	Origine cellulaire	Effet biologique
Histamine	Mastocytes et basophiles	→ Contraction des muscles lisses de l'intestin et des bronches → Augmentation de la perméabilité vasculaire → Augmentation la sécrétion de mucus par des cellules caliciformes.
Eotaxine ou facteur chimiotactique des éosinophiles (ECF-A)	Mastocytes	→ Chimiotaxie des éosinophiles
Facteur chimiotactique des neutrophiles (NCF-A)	Mastocytes	→ Chimiotaxie des neutrophiles
Enzymes protéolytiques : • Chymases, • Tryptase, • N-acetylβ-glucosaminidase, • β-glucosaminidase, • β-glucurinidase, • Arylsulfatase A.	Mastocytes	→ Sécrétion du mucus bronchique, → Dégradation de la membrane basale des vaisseaux sanguins.
Héparine	Mastocytes et basophiles	→ Hypocoagulabilité
Sérotonine	Mastocytes et plaquettes	→ Perméabilité vasculaire accrue, → Contraction du muscle lisse.

IV- MEDIATEURS DE L'ALLERGIE

IV.2- Médiateurs néoformés : Dérivés de l'acide arachidonique

a. Voie de la cyclo-oxygénase

- Sous l'effet de la cyclo-oxygénase l'acide arachidonique est converti en prostaglandines instables.

  A la PGG2, succède la PGH2 par l'action d'une PGH2 synthétase

  L'isomérisation de la PGH2 donne des produits biologiquement actifs tels la PGD2, la PGI2 (ou prostacycline), PGE2, et la tromboxane A2 (TxA2).

- Les prostaglandines (PGD2 +++) et la tromboxane A2 (TxA2) exercent un puissant effet pro-inflammatoire (potentialisant les effets biologiques de l'histamine) en intervenant dans divers processus biologiques :
  - contraction des muscles lisses (bronchoconstriction),
  - vasodilatation et augmentation de la perméabilité vasculaire,
  - agrégation et dégranulation plaquettaire,
  - prurit et douleur.

La PGD2 est le médiateur majeur des mastocytes humains (80 ng/10^6 cellules), **alors que les basophiles humains ne produisent pas de prostaglandines.**

IV- MEDIATEURS DE L'ALLERGIE

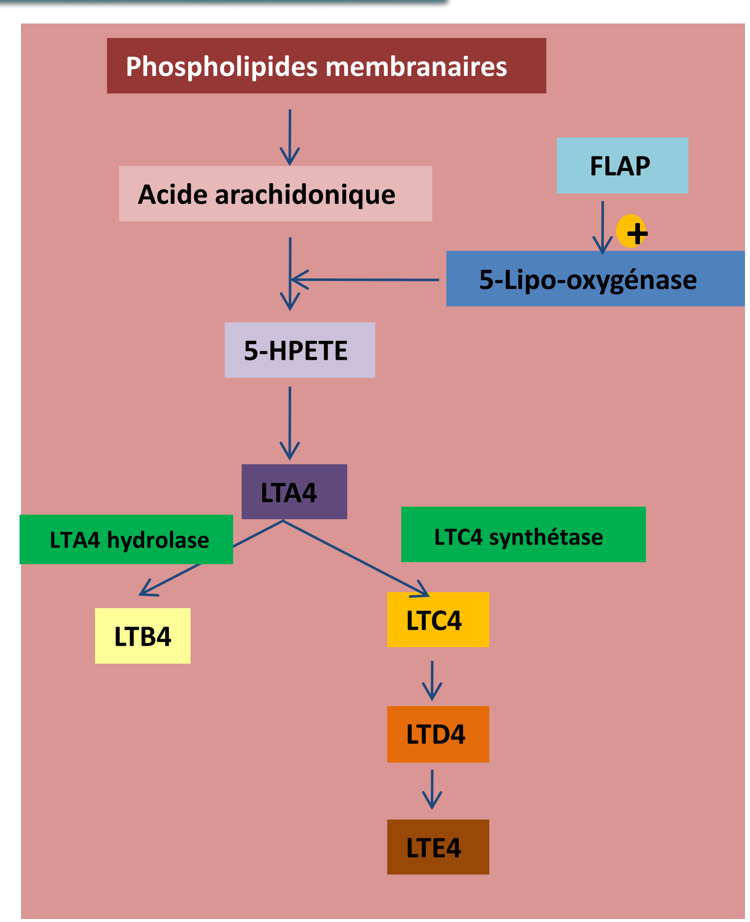
IV.2- Médiateurs néoformés : Dérivés de l'acide arachidonique
b. Voie de la lipo-oxygénase

- Sous l'effet de la 5-Lipo-oxygénase l'acide arachidonique est converti en acide *5-hydroperoxy-6,8-trans-11,14-cis eicosa-tetraenoïque* (5-HPETE) puis en leucotriène A4 (LTA4).

- L'activation de la 5-Lipo-oxygénase nécessite l'intervention d'une protéine activatrice membranaire (five lipooxygenase activating protein ou **FLAP**). Après sa formation, le LTA4 est converti :

  - soit en LTB4, sous l'action de la LTA4 hydrolase,
  - soit en LTC4 sous l'action de la LTC4 synthétase.

- Une succession de réactions enzymatiques conduit ensuite à la formation du LTD4, le plus puissant des systéinyl-leucotriènes, puis au LTE4.



IV- MEDIATEURS DE L'ALLERGIE

IV.2- Médiateurs néoformés : Dérivés de l'acide arachidonique
b. Voie de la lipo-oxygénase

- Le LTB4 est un puissant facteur chimiotactique pour les éosinophiles et les neutrophiles.

- Les cystéinyl-leucotriènes (LTC4 et ses dérivés LTD4 et LTE4), sont de puissants médiateurs de l'inflammation allergique, ils induisent :
  - Un effet spasmogénique (contraction de la musculature lisse),
  - Une bronchoconstriction,
  - Une perméabilité vasculaire accrue,
  - Une stimulation de la sécrétion de mucus et du recrutement des cellules inflammatoires (éosinophiles).

- Les leucotriènes sont générés par une variété de cellules impliquées dans l'inflammation allergique incluant les basophiles, les mastocytes, éosinophiles, neutrophiles et macrophages.

- Chez l'Homme, la contraction des muscles lisses des bronches et de la trachée semble être médiée tout d'abord par l'histamine mais, dans les 30 à 60 secondes, une contraction supplémentaire est médiée par les leucotriènes et les prostaglandines.

- Etant donné que les leucotriènes sont actifs à des contractions nanomolaires, ce sont des bronchoconstricteurs au moins **1000** fois plus puissants que l'histamine.

IV- MEDIATEURS DE L'ALLERGIE

IV.3- Médiateurs néoformés : Platelet activating factor (PAF)

- Le PAF (ou PAF-acéther) est un autre médiateur lipidique doté de puissantes activités pro-inflammatoires et spasmogéniques.

- Il est synthétisé par une variété de cellules impliquées dans l'inflammation allergique : mastocytes, macrophages, éosinophiles et neutrophiles.

- Il a une durée de vie courte et sa libération entraîne les effets biologiques suivants :
  - Activation des plaquettes (agrégation et dégranulation) et des PNN.
  - Contraction des muscles lisses (bronchoconstriction).
  - Accumulation des éosinophiles à la surface des cellules endothéliales qui constitue une étape importante dans le recrutement des éosinophiles dans les tissus.
  - Sécrétion des protéines basiques par les éosinophiles entrainant la lyse des cellules épithéliales.
  - Augmentation de l'expression des récepteurs de faible affinité de l'IgE sur les éosinophiles.

IV- MEDIATEURS DE L'ALLERGIE

IV.4- Médiateurs néoformés : Cytokines et chimiokines

Toute une variété de cytokines et chimiokines sont produites, au cours de la réponse allergique, par une grande variété de cellules : lymphocytes TH2, cellules inflammatoires (mastocytes, macrophages, éosinophiles…), cellules résidentes des tissus (cellules épithéliales et endothéliales) :

- ***Cytokines :*** IL2, IL4, IL5, IL7, IL9, IL10, IL13, IL15, IL16, IL17, IL25, TNFα, GM-CSF, TGFβ
- ***Chimiokines :*** IL8, CCL27, MCP1/2/3, Eotaxine, RANTES.

V- DIAGNOSTIC DES MALADIES ALLERGIQUES

Le diagnostic des maladies allergiques repose sur une stratégie vigoureuse visant à rassembler des arguments cliniques et biologiques évocateurs. Il repose sur les trois éléments essentiels suivants :

1- l'anamnèse

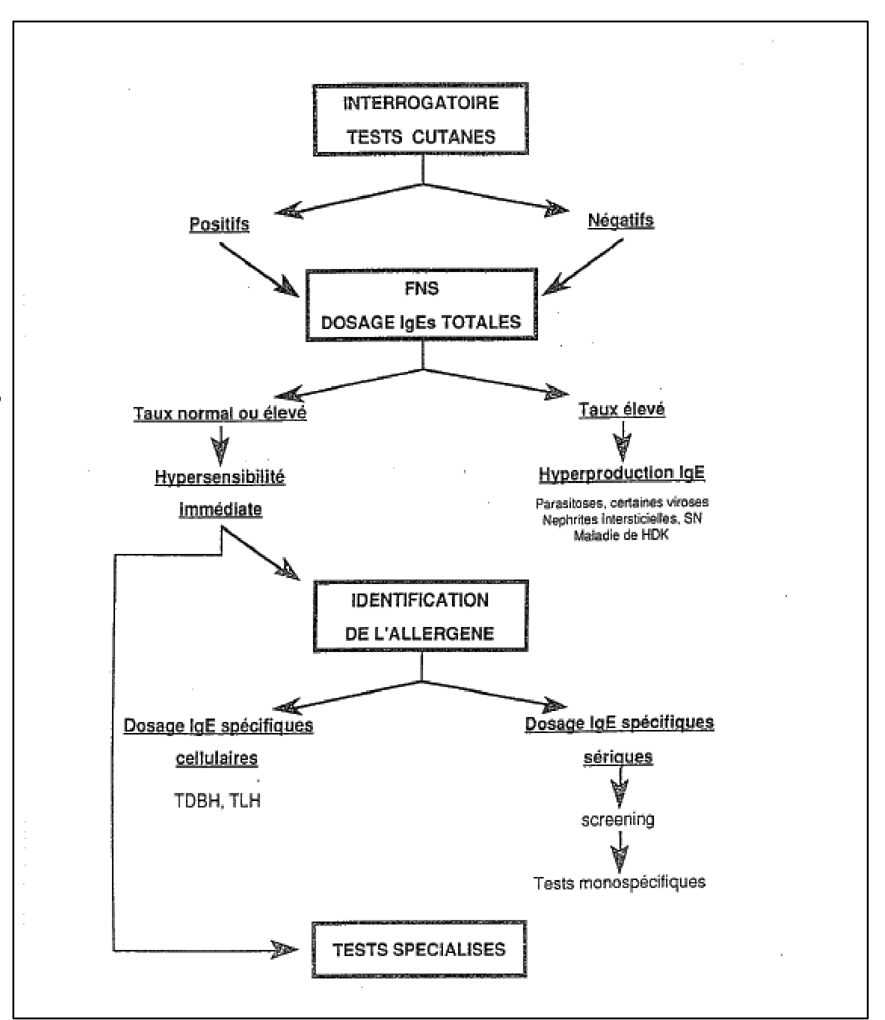
2- les tests cutanés :

Ils permettent de déterminer l'agent causal dans un certain nombre de cas.

3- le bilan immunologique in vitro :

Il comporte actuellement des tests diagnostiques permettant une approche précise de la maladie allergique. Il comprend deux types de tests :

- Ceux permettant l'exploration du terrain allergique,
- Ceux mis en œuvre pour la recherche de l'agent causal.



V- DIAGNOSTIC DES MALADIES ALLERGIQUES

V.1- L'anamnèse

- L'interrogatoire du malade est **capital** car il constitue le point de départ de l'enquête allergologique. Il doit être mené de la manière la plus rigoureuse et la plus méthodique possible car il est déterminant dans la conduite à tenir ultérieure, particulièrement dans la mise en pratique des tests allergologiques.

- Le médecin devra :

  - ♦ Rechercher des signes d'appels: antécédents familiaux et/ou personnels d'atopie mais aussi une histoire personnelle d'allergie

  - ♦ Déterminer La nature des manifestations cliniques, leur délai de survenue ainsi que leur fréquence qui sont des éléments évocateurs.

V- DIAGNOSTIC DES MALADIES ALLERGIQUES

V.2- Les tests cutanés

Ils permettent de déterminer l'agent causal dans un certain nombre de cas. Ils consistent à introduire dans le derme ***(soit par intra-dermo-réaction***, ***soit par prick test***) une quantité minime d 'allergène (le plus souvent en pratique un pneumallergène) sur la face antérieure des avant-bras ou sur le dos :

- Si le sujet est sensible à cet allergène, il apparait, après 10 à 20 minutes, une réaction locale : papule centrale d'oedème > à 5 mm avec pseudopodes, prurit et zone d'érythème → **triade de Lewis.**

- La codification la plus habituelle est la suivante :

Oedème	5 à 7 mm	+
	7 à 10 mm	++
	10 à 15 mm	+++
	Au delà	++++

Le prolongement de pseudopodes majore la réponse d'une croix.



Remarque : il peut exister des réactions faussement positives dues à un dermographisme ou à l'effet histamino-libérateur non spécifique de certaines substances introduites dans le derme comme la paille ou le nylon. ***D'où nécessité de toujours introduire dans la batterie diagnostique un témoin positif (solution titrée de chlorhydrate d'histamine ou de sulfate de codéine) et un témoin négatif (solution glycérosaline).***

V- DIAGNOSTIC DES MALADIES ALLERGIQUES

V.3- Bilan immunologique in vitro : Tests d'exploration du terrain allergique



Etude des éosinophiles :

Un taux d'éosinophiles sanguins > à 300 cellules par mm^3 doit être considéré comme en faveur d'une réaction atopique.

Remarque : une éosinophilie peut être observée lors des infections parasitaires, ou après prise de certains médicaments ou lors de stress, ce qui rend les résultats difficilement interprétables. Aussi, ***il est préférable de rechercher les éosinophiles dans les sécrétions nasales et bronchiques.***



Dosage des IgE sériques totales :

La concentration sérique très faible des IgE totales (les taux normaux : 150 UI /ml après huit ans, soit 300 ng/ml) implique l'utilisation de techniques de dosage très sensibles basées sur :

- ***La radio-immunologie*** → RIST (Radio-Immuno-Sorbant-Test) : dosage radio-immunologique où la phase solide est sensibilisée avec de l'anti-IgE. On ajoute le sérum contenant des IgE à évaluer, mélangé avec des IgE radio-marquées dans des proportions optimales : plus il y a d'IgE dans le sérum, moins il y aura d'IgE marquées fixées.
- ***L'immunoenzymologie***,
- ***La fluorométrie***.

Remarques : → Des taux élevés peuvent être observés chez des patients non allergiques (lors de certaines infections virales ou bactériennes, parasitoses, maladie de Hodgkin...).
→ A l'inverse, on peut parfaitement rencontrer des taux normaux ou bas chez des patients allergiques.

De ce fait, le dosage des IgE totales n'a d'intérêt que s'il est couplé avec la recherche de leur spécificité anticorps.

V- DIAGNOSTIC DES MALADIES ALLERGIQUES

V.3- Bilan immunologique in vitro : Techniques de recherche de l'agent causal



Recherche des IgE spécifiques circulantes :

➔ On utilise les mêmes techniques que celles pour des IgE totales :

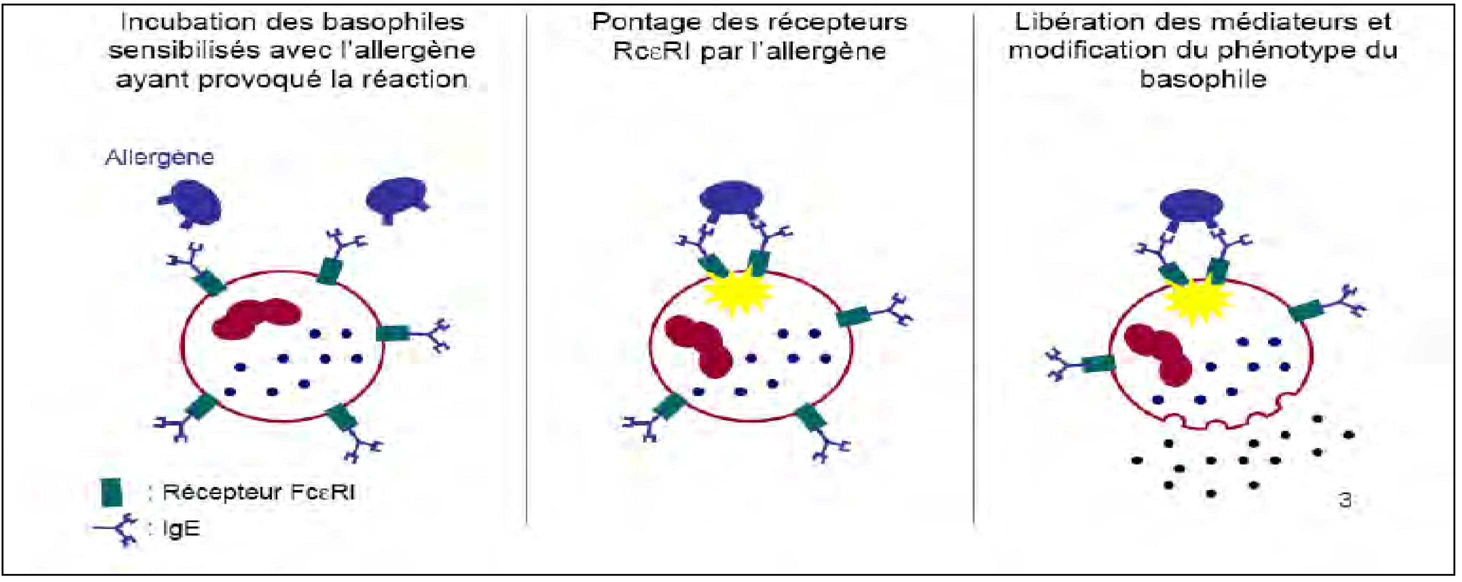
- ***La radio-immunologie*** → RAST (Radio-Allergo-Sorbant-Test) : Il s'agit d'un dosage radio-immunologique où l'allergène est fixé de façon covalente sur un disque de nitro-cellulose. Après addition du sérum contenant les IgE à doser, on révèle leur fixation par addition d'un anti-IgE radio-marqué, et la quantité d'IgE spécifiques sera directement proportionnelle à la radioactivité des complexes fixés au disque de cellulose.
- ***L'immunoenzymologie :*** un dosage immunoenzymatique de type sandwich en phase hétérogène dont les étapes initiales sont identiques à celle du RAST mais où le ligand utilisé est un anti-IgE marqué à une enzyme, la révélation étant faite à l'aide du substrat spécifique de cette enzyme.
- ***La fluorométrie***.

➔ Les résultats sont exprimés qualitativement (positif ou négatif) dans les tests de dépistage. Dans les autres cas, ils sont exprimés quantitativement en classe de positivité de 1 à 4 ou en unités arbitraires variant avec la technique utilisée.

V- DIAGNOSTIC DES MALADIES ALLERGIQUES

V.3- Bilan immunologique in vitro : Techniques de recherche de l'agent causal

Recherche des IgE spécifiques fixées sur les basophiles :

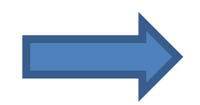


- **Test de dégranulation des basophiles humains (TDBH) :** la dégranulation, engendrée par la combinaison allergène-IgE spécifiques cellulaires, fait perdre à ces cellules leur capacité de se colorer au bleu de toluidine, colorant spécifique des granules intra-cytoplasmisques en rouge violacé. **L**es résultats sont exprimés en index de dégranulation (I.D.%) qui correspond au pourcentage de cellules dégranulées par rapport à un essai témoin (sans allergène).
- **Test de libération de l'histamine (TLH) :** technique radioimmunologique par compétition, vis-à-vis de l'anticorps monoclonal fixé sur le tube, entre l'histamine du patient, et l'histamine radioactive.seuil de positivité :9nmol / L).
- **Dosage de la Tryptase : p**ar technique immuno-enzymatique.
- **Test d'activation des basophiles :** mise en évidence de la néo-expression du CD63 par cytométrie de flux.

VI- TRAITEMENT DES MALADIES ALLERGIQUES

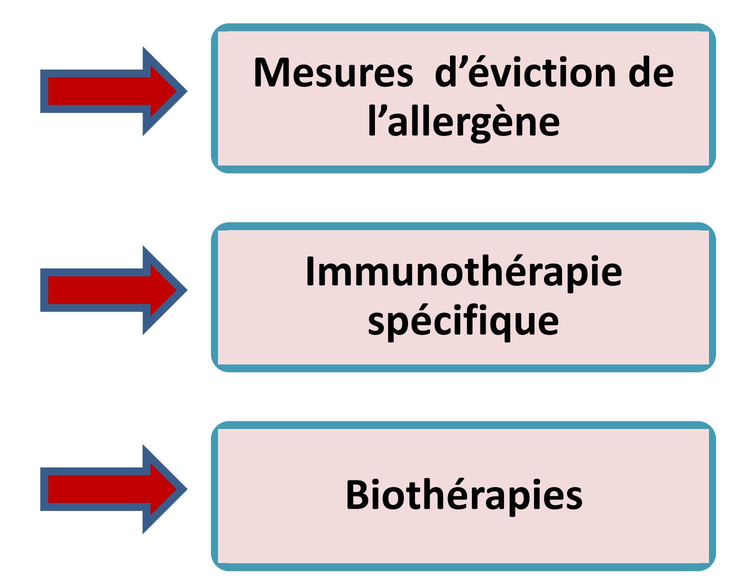
1- TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Symptômes cliniques d'allergie



Pharmacothérapie classique

2- TRAITEMENT DU FACTEUR ALLERGIQUE



VI- TRAITEMENT DES MALADIES ALLERGIQUES

V.1- Traitement Symptomatique

Principaux médicaments en allergologie

Médicaments	Voie locale	Voie générale
Broncho-dilatateurs	Asthme	Asthme grave
Antihistaminiques	Nez (rhinite) Œil (conjonctivite)	Nez Urticaire
Adrénaline	0	Anaphylaxie
Corticoïdes	Nez Bronches Peau	Asthme Anaphylaxie

Dr. Michèle RAFFARD Allergologue .IPP

VI- TRAITEMENT DES MALADIES ALLERGIQUES

VI.1- Traitement du facteur allergique : Eviction

L’ éviction est capitale dans le traitement de l’allergie.

- Elle est parfois possible dans les cas suivants :
  - Animaux domestiques,
  - Allergènes alimentaires,
  - Allergènes professionnels,
  - Médicaments.

- Malheureusement elle est, dans la majorité des cas, impossible ou incomplète, comme dans le cas des acariens. Pour lutter contre la prolifération des acariens, on a eu recours aux acaricides, à base d’acide tannique ou de glutaraldéhyde (inefficace), ainsi qu’aux housses de matelas spéciales.

VI- TRAITEMENT DES MALADIES ALLERGIQUES

VI.2- Traitement du facteur allergique : Immunothérapie spécifique

- **L'immunothérapie spécifique** ou **désensibilisation spécifique**, est basée sur l'injection de doses croissantes de l'allergène sous une forme qui permet d'inhiber la réponse Th2 et la production d'IgE afin d'obtenir un état de tolérance clinique vis-à-vis cet antigène.

- Elle a été introduite en Grande Bretagne par NOON et FREEMAN en 1911.

- Actuellement , elle est largement appliquée dans tous les pays. Elle fait néanmoins l'objet de controverses en raison de son efficacité incomplète.

- Elle est recommandée surtout dans les allergies aux pollens, acariens et venins d'hyménoptères.

- Il est nécessaire de lui associer une thérapeutique pharmacologique même réduite

- L'allergène peut être administré sous forme de :
  - Extraits allergéniques naturels,
  - Allergènes recombinants.

VI- TRAITEMENT DES MALADIES ALLERGIQUES

VI.2- Traitement du facteur allergique : Immunothérapie spécifique



Voies d'administration existantes :

- Peau : injection sous cutanée.
- Muqueuse orale :
  - Comprimés voie orale
  - Solution (gouttes) voie sublinguale
  - Comprimés voie sublinguale :
    - Forme lyophilisée à dissolution flash
    - Forme comprimés à dissolution progressive
- Muqueuse nasale : Spray nasal



Durée du traitement :

- Classique : 3 à 5 ans.
- Rushimmunothérapie (en milieu hospitalier seulement : 48 à 72 h!

Voie sous cutanée (VSC):

- Référence historique
- Efficacité reconnue mais :
  - Tolérance insuffisante
  - Contraintes (piqures etc.)
- Risque du choc anaphylactique



Voie sublinguale et intra-nasale (depuis 1992):

- Efficacité clinique confirmée
- Tolérance excellente
- Contraintes équivalentes à celle d'un traitement symptomatique
- Amélioration rapport bénéfice/risque

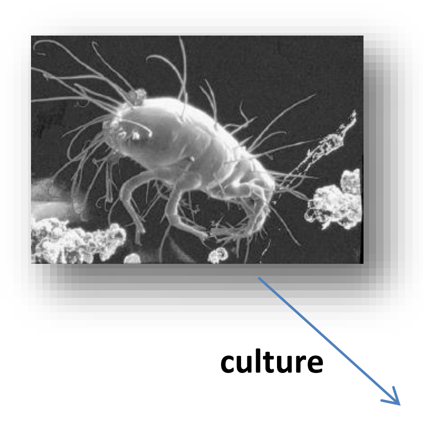




VI- TRAITEMENT DES MALADIES ALLERGIQUES

VI.2- Traitement du facteur allergique : Immunothérapie spécifique

Les extraits allergéniques d'origine naturelle





culture

Récolte

Matière première d'origine naturelle

↓ Extraction aqueuse

Extraits allergéniques

↓

- ♦ **Dosage et caractérisation des allergènes majeurs.**
- ♦ **Détermination de l'Activité biologique** → expression en (**unités biologiques** IR, HEP,IA….)

VI- TRAITEMENT DES MALADIES ALLERGIQUES

VI.2- Traitement du facteur allergique : Immunothérapie spécifique

Les extraits allergéniques d'origine naturelle

♦ **Utilisation :**

→ ***Les extraits à usage diagnostique :***

Il s'agit d'extraits aqueux à haute teneur allergénique utilisables pour :

- les tests cutanés,
- les tests de provocation bronchique ou nasale.

→ ***Les extraits à usage thérapeutique :***

On peut utiliser pour l'immunothérapie spécifique :

- soit des extraits aqueux comme dans le cas des allergies aux venins d'hyménoptères par exemple,
- soit des extraits retard, préparations où l'allergène est fixé sur un adjuvant adsorbant en vue d'en obtenir une libération lente et prolongée (hydroxyde d'alumine, phosphate de Calcium, tyrosine...)

VI- TRAITEMENT DES MALADIES ALLERGIQUES

VI.2- Traitement du facteur allergique : Immunothérapie spécifique

Les allergènes recombinants

Les problèmes liés aux extraits allergéniques (standardisation, différence de composition) peuvent être résolus par la préparation d'allergènes recombinants. Leur obtention se fait par un système de production utilisant :

Bactéries (E. coli)
Levures (Pichia, saccharomyces)
Cellules d'insectes (drosophile)
Plantes (tabac)

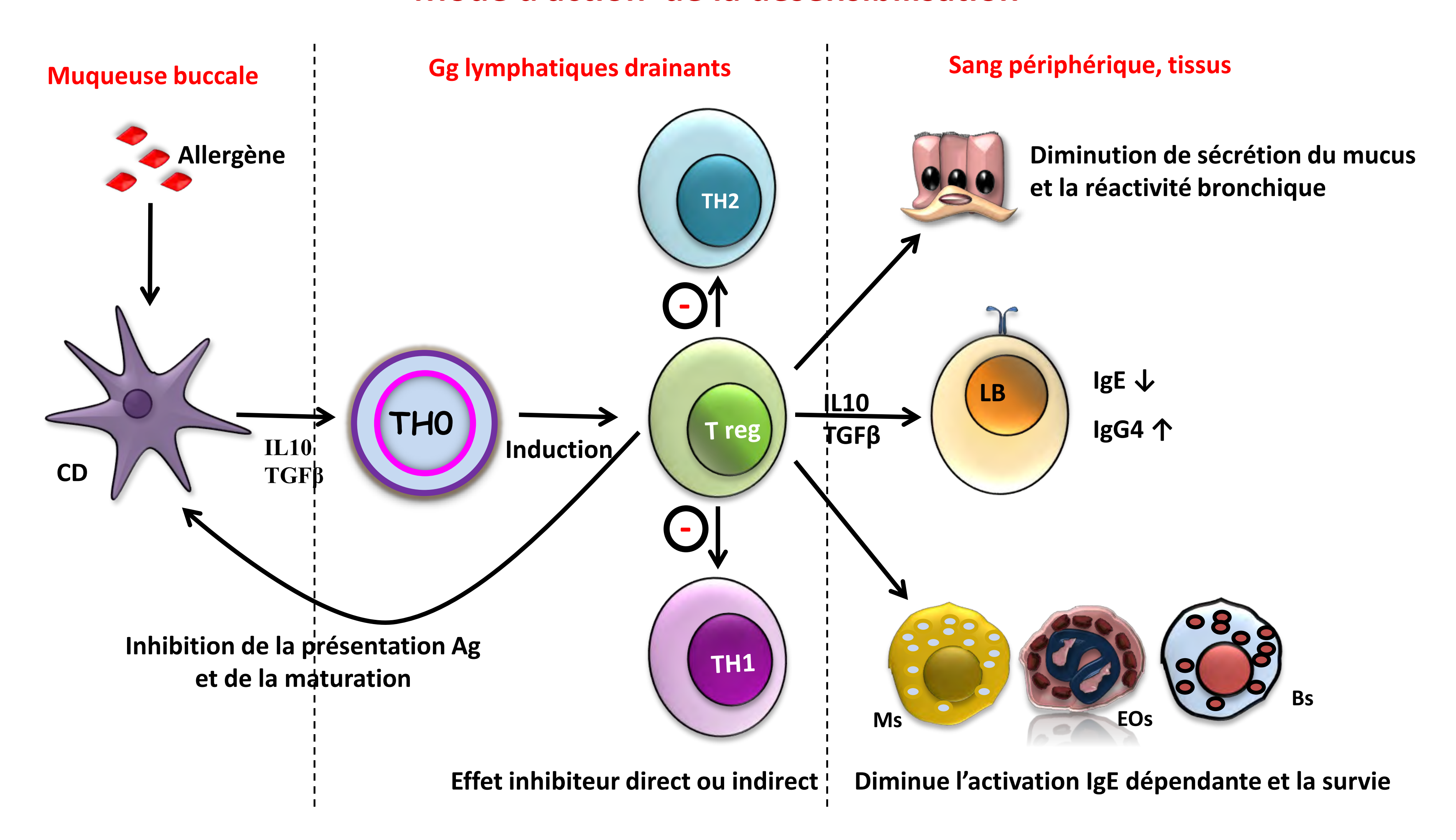
Avantages des allergènes recombinants par rapport aux extraits allergéniques :

- Plus homogènes
- Mieux caractérisés
- Dépourvus de molécules non allergéniques
- Plus facilement standardisables
- Plus spécifiques
- Modifiables en molécules hypoallergéniques
- Disponibles en très grandes quantités
- Plus reproductibles
- Couplés facilement à d'autres molécules (adjuvants).

VI- TRAITEMENT DES MALADIES ALLERGIQUES

VI.2- Traitement du facteur allergique : Immunothérapie spécifique

Mode d'action de la désensibilisation



VI- TRAITEMENT DES MALADIES ALLERGIQUES

VI.3- Traitement du facteur allergique : Les biothérapies

On utilise des anticorps monoclonaux dirigés contre différentes cibles :

1. **Stratégies ciblant les IgE et leurs récepteurs :**
   - Anti-IgE (Omalizimumab)
   - Anti-CD23.

2. **Stratégies ciblant les cytokines Th2 :**
   - Anti-IL-4
   - IL-4Rα
   - Anti-IL-13
   - Anti-IL-5
   - Anti-IL-9

3. **Stratégies ciblant la sécrétion des cytokines Th2 :**
   - Suplatast (diminue la sécrétion des cytokines Th2)
   - OX40L antagoniste.

VII- CONCLUSION

La connaissance de plus en plus fine des mécanismes fondamentaux de l'allergie (structure et mode d'action des allergènes, biosynthèse et effets biologiques des médiateurs de l'inflammation allergique) permet une meilleure prise en charge des maladies allergiques.

Sur le plan diagnostique, le développement des allergènes recombinants a permis, en particulier, de faire un grand pas dans la compréhension de l'allergie et de faciliter son diagnostic en les utilisant dans le dosage des IgE spécifiques.

Sur le plan thérapeutique, il est possible de préparer et d'utiliser des extraits allergéniques purifiés de qualité et de mieux en mieux adaptés aux différentes situations cliniques et biologiques présentées par ces affections. En outre , les biothérapies ouvrent de nouvelles voies thérapeutiques présentant des perspectives prometteuses.